

# PATE ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-175423

(43)Date of publication of application : 04.10.1984

(51)Int.Cl.

A61K 31/075

A61K 7/16

A61K 31/11

A61K 31/12

A61K 31/215

A61K 31/36

A61K 31/365

A61K 31/60

C07D313/00

(21)Application number : 58-051201

(71)Applicant : KANEBO SHOKUHHN KK

(22)Date of filing : 26.03.1983

(72)Inventor : IGUCHI KEIJI

FUKUDA MASAYOSHI

OGATA KOICHI

## (54) CARIOSTATIC AGENT

### (57)Abstract:

PURPOSE: To provide a safe cariostatic agent absolutely free of side effect, by using a synthetic perfumery as it is, or combining the perfumery properly with a flavoring agent such as carboxylic acid, lactone, etc., i.e. a food flavor.

CONSTITUTION: The objective cariostatic agent contains (A) one or more synthetic perfumes selected from cresyl acetate, cyclamen aldehyde, isoeugenol, methyleugenol, heriotropin, ethyl salicylate, n-decanal and p-methylacetophenone, or contains the component (A) in combination with one or more components selected from (B) one or more carboxylic acids selected from caprylic acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, etc. and (C) one or more lactones selected from d-decalactone, d-dodecalactone, d-undecalactone, d-tridecalactone, etc.

EFFECT: Excellent effect can be attained by the use of a slight amount of the agent.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

Publication number : 5-67608

ANTICARIOGENIC COMPSN. - COMPRISES SYNTHETIC PERFUME AND OPT. CARBOXYLIC ACID AND LACTONE.

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: Anticariogenics comprises synthetic perfume alone or with at least one of following anticariogenic component A and B, where A is carboxylic acid and B is lactone. Pref. the synthetic perfume is at least one selected from cresyl acetate, cyclamen aldehyde, isoengenol, methyleugenol, heliothoropin, ethyl salicylate, n-decanal and p-methylacetophenone. Pref. the carboxylic acid A is at least one selected from capric acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, rhodic acid, vanilinic acid, undecanoic acid, undecylenic acid and enanthoic acid. Pref. the lactone B is at least one selected from d-decalactone, d-decalactone, d-undecalactone, d-tridecalactone and d-tetradecalatone.

⑫ 特許公報(B2) 平5-67608

⑬ Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	⑭公告 平成5年(1993)9月27日
A 61 K 31/085	ACK	8413-4C	
7/16		7252-4C	
31/19		8413-4C	
31/20		8413-4C	
31/22		8413-4C	
31/36		7252-4C	
31/365		7252-4C	
31/60		7252-4C	
31/61		7252-4C	
31/62		7252-4C	

発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 抗齲蝕剤

⑯特 願 昭58-51201

⑰公 開 昭59-175423

⑱出 願 昭58(1983)3月26日

⑲昭59(1984)10月4日

⑳発 明 者 井 口 圭 二 兵庫県神戸市東灘区湊森台4-24-2

㉑発 明 者 福 田 正 佳 大阪府寝屋川市萱島東2-19-11

㉒発 明 者 尾 形 浩 一 大阪府高槻市城南町4-6-15

㉓出 願 人 カネボウ食品株式会社 東京都港区元赤坂1丁目3番12号

㉔代 理 人 弁理士 西 藤 征 彦

㉕審 査 官 穴 吹 智 子

㉖参 考 文 献 特開 昭59-29618(JP, A) 特開 昭59-29619(JP, A)

1

㉗ 特許請求の範囲

1 下記の(A)成分、(B)成分、および(C)成分のうち少なくとも(A)成分を有効成分とする抗齲蝕剤。

(A) クレジルアセテート、メチルオイゲノール、ヘリオトロビンおよびエチルサリシレートからなる群から選択された少なくとも一つの化合物。

(B) カルボン酸

(C) ラクトン

2 カルボン酸が、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、ロジン酸、パニリン酸、ウンデカン酸、ウンデシレン酸およびエナント酸からなる群から選ばれた少なくとも一つのカルボン酸である特許請求の範囲第1項記載の抗齲蝕剤。

3 ラクトンが、d-デカラクトン、d-ドデカラクトン、d-ウンデカラクトン、d-トリデカラクトンおよびd-テトラデカラクトンからなる群から選ばれた少なくとも一つのラクトンである特許請求の範囲第1項記載の抗齲蝕剤。

2

発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

この発明は、抗齲蝕剤、すなわち齲蝕を予防しまたはその進行を阻止する口腔用剤に関するものである。

〔従来の技術〕

近年、齲蝕すなわち虫歯の罹患率は著しく増大しており、大きな社会問題にまで発展している。一方、これに伴って齲蝕の原因の研究も進んでおり、現在の定説では齲蝕の原因は食物中の蔗糖が齲蝕原因菌の作用により変化を受け不溶性かつ粘着性のグルカンを生成することにあるとされている。このようにして生成されたグルカンによって齲蝕原因菌が歯面に付着して増殖し歯垢を形成する。そして、この歯垢をベースとしてその中の細菌が糖発酵により酸を発生し、その酸により齲蝕が進行するのである。齲蝕の防止には歯の抵抗性を高める方法、蔗糖を排除するか、蔗糖に代わる甘味料を使用する方法、蔗糖より生成する不溶性のグルカンを分解するかまたはグルカンの生成を

阻止する方法もしくは齧蝕原因菌を撲滅する方法等が考えられる。上記の方法にはそれぞれ長所欠点を備えているが齧蝕の本質が齧蝕原因菌による感染症であるため、この原因となる齧蝕原因菌を撲滅することが齧蝕防止に最も効果的であると考  
えられる。上記の菌としてはストレプトコッカス  
ミュータンス (Streptococcus Mutans) やスト  
レプトコッカスサンギス (Streptococcus  
Sanguis) があげられる。齧蝕防止のためにこの  
ような齧蝕原因菌を駆逐しようとするところみは  
これまでも数多くなされている。例えばペニシ  
リンやエリスロマイシン等の抗生物質、齧蝕原因  
菌の細胞壁を溶解する細胞壁溶解酵素やシクロヘキ  
シジン等の殺菌剤の使用がこころみられている。  
しかしながら、これらは口腔内および腸内細菌叢  
の攪乱により自然の細菌バランスを壊し、しかも  
副作用を惹起するという問題がある。このような  
副作用の問題の解決がなされていないため広く用  
いられるには到っていない。

〔発明が解決しようとする課題〕

このように、もつかのところ齧蝕防止のために  
決定的な方法がないのが実情であり、食後、はぶ  
らして清掃するという物理的な方法に勝る予防治  
法の確立がなされていないのが現状である。

この発明はこのような事情に鑑みなされたもの  
で副作用が生じず長期間の連用に耐えうる抗齧蝕  
剤の提供をその目的とする。

〔課題を解決すべき手段〕

上記の目的を達成するためこの発明の抗齧蝕剤  
は下記の(A)成分、(B)成分、および(C)成分のうち少  
なくとも(A)成分を有効成分とするという構成をと  
る。

(A) クレジルアセテート、メチルオイゲノール、  
ヘリオトロピンおよびエチルサリシレートから  
なる群から選択された少なくとも一つの化合  
物。

(B) カルボン酸

(C) ラクトン

〔作用〕

本発明者らは、齧蝕の防止を目指して一連の研  
究を重ねているうち、ある種の香料に抗菌作用が  
あることにヒントを得て、香料を抗齧蝕剤として  
用いられないかと膨大な数の香料を対象とし、長  
期間に渡って一連の研究を進めてきた。その結

果、合成香料を構成する香料成分化合物をそのま  
ま用いるか、もしくは香料成分化合物とカルボン  
酸、ラクトンのような着香料（食品香料）を適宜  
に組み合わせると優れた齧蝕原因菌殺菌効果が得  
られるようになることを見だしこの発明に到達  
した。

このように、この発明の抗齧蝕剤は、副作用が  
全くなく安全性の極めて高い香料成分化合物を抗  
齧蝕剤の必須成分として用いるところに最大の特  
徴がある。

つぎに、この発明を詳しく説明する。

従来から、香料を構成する香料成分化合物のあ  
る種のものには抗菌作用があるという報告が散見  
されている。しかしながら、最も強い齧蝕作用を  
もつミュータンス菌に対する抗菌活性に関する報  
告は皆無である。そこで本発明者らは、先づ第1  
段階として何らかの抗菌作用が報告されているか  
比較的汎用されている合成香料成分化合物を対象  
としミュータンス菌に対する抗菌活性を測定し  
た。抗菌活性は、それぞれ上記合成香料成分化合  
物を5%のアルコール溶液とし（これを供試成分  
とする）、これを5%の蔗糖を含有するハートイ  
ンフュージョン培地に1/100～1/1000の割合（5  
%アルコール溶液（（供試成分））濃度が1/100～  
1/1000）になるように添加し、培地が固化したの  
ち、ミュータンス菌（ストレプトコッカスミュー  
タンスRIMD3125001）を穿刺接種して37℃で72  
時間以上培養し、培地中、培地表面における菌の  
生育を観察して測定した。抗ミュータンス菌活性  
があるものは後記の第1表のとおりである。抗ミ  
ュータンス菌活性があるということは、供試成分  
を1/1000の割合になるように添加し、37℃で72時  
間以上培養した場合においてミュータンス菌の生  
育が認められないということである。そして、供  
試成分濃度をどんどん希釈してゆき、抗ミュー  
タンス菌活性が認められる最小濃度（有効生育阻止  
濃度）の逆数、例えば供試成分濃度が1/1000であ  
るときは、その逆数の1000を抗ミュータンス菌活  
性値として示した。対象用として厚朴エキスを、  
厚朴エキスの有効成分であるマグノロールならびに  
ミュータンス菌に対する殺菌作用をもつ抗生物質  
エリスロマイシンを用い、同様の実験を行って第1  
表に併せて示した。第1表に掲げる合成香料成分  
化合物は、抗齧蝕剤として知られている厚朴エ

キス（特開昭57-85319参照）と同等の優れた抗ミュータンス菌活性を示している。

このように、合成香料成分化合物が極めて抗ミュータンス菌活性に富んでいることより探索範囲をカルボン酸およびラクトンのような着香料の分野まで広げて抗ミュータンス菌活性のある物質を調べた。その結果は後記の第2表のとおりである。第2表に掲げるカルボン酸およびラクトン群が極めて高い抗ミュータンス菌活性を備えていた。

つぎに、上記第1表および第2表に示す香料成分を混合してその抗ミュータンス菌活性を調べた。その結果は後記の第3表に示すとおりであり、それぞれ第1表および第2表の香料成分のミュータンス菌活性値の相加平均よりも高い抗ミュータンス菌活性値が得られた。これは第1表および第2表に示す香料成分を混合することにより大きな相乗効果が得られることを示している。すなわち、一般に、香料成分は単独で使用されることは稀であり、各種の成分を調合して所望の香りの混合香料をつくり、これを使用することが行われている。したがって、第1表および第2表に示す香料成分を混合して用いることにより第3表に示すような大きな相乗効果が得られるようになるということは実用上極めて有効である。

このように、この発明の抗齲蝕剤は、食品業界等で幅広く、実際に使用されている安全性の高い香料成分化合物からなるため副作用は全く生じない。すなわち、この発明の抗齲蝕剤は抗生物質であるエリスロマイシンに比べればその抗齲蝕作用がやや低い、この発明の抗齲蝕剤は抗生物質ではないため抗生物質にみられるような副作用（体内微生物相の攪乱、耐性菌の出現）がなく、長期間連用しても全く問題はない。そのうえ、この発明の抗齲蝕剤は合成香料、カルボン酸、ラクトン等幅広い範囲の香料成分化合物からなるため、適宜の香料成分化合物を組み合わせ、抗齲蝕剤の添加の対象となる品物に任意の好ましい風味を付与しうようになる。この効果は、抗齲蝕剤の投与がある程度長期間に渡ること、また、ことに齲蝕予防のためには歯牙の萌出がはじまる1才前後からの幼児における投与が望ましいことも考え合わせると臨床実用上、きわめて有用性の高いものである。

さらに、この発明の抗齲蝕剤は極めて低濃度でミュータンス菌の生育を阻止することができるため、微量の使用量で大きな抗齲蝕効果を得ることができる。

このように、この発明の抗齲蝕剤は、香料成分化合物であつてしかも微量の使用量で優れた抗齲蝕効果が得られるため、うがい薬、トローチ、はみがき、チューインガム等を賦香すると同時に抗齲蝕効果も発揮しうるのである。そして、その使用により、従来の抗生物質のような副作用が全く生じないのであり、長期間の連用に充分に耐える極めて実用性の高いものである。しかも、この発明の抗齲蝕剤は、そのなかにすでに抗菌作用を有するものとして知られているものを含んでいるが、それらは大腸菌、赤痢菌などの病原菌に対して抗菌作用を有していることが知られているだけであり、ミュータンス菌のような特殊な菌（連鎖球菌の分類いずれにも属しない）に対する抗菌作用に対しては全く知られていないため、これまでのものから予見しえない優れた効果を奏しうるといえるものである。

そして、この発明の抗齲蝕剤は、上記うがい薬、トローチ、はみがき等にそのまま所定量、添加混合するだけで有効である。例えば、うがい薬の場合には、抗齲蝕剤を5%のアルコール溶液とし、これを10%の蔗糖溶液に、1/3000~1/5000の濃度（供試成分濃度として、以下同じ）になるよう添加すればよい。

第 1 表

	物質名	抗ミュータンス菌活性値
合成香料	クレジルアセテート	1000
	メチルオイゲノール	1000
	ヘリオトロピン	1000
	エチルサリシレート	1000
対照例	厚朴エキス	1000
	マグノロール	7000
	エリスロマイシン	14000

7

8

第 2 表

	物質名	抗ミュータンス菌活性値
カルボン酸	カブリン酸	2000
	ラウリン酸	2000
	ミリスチン酸	4000
	パルミチン酸	2000
	ステアリン酸	2000
	オレイン酸	1000
	リノール酸	1000
	ロジン酸	1000
	パニリン酸	1000
	ウンデカン酸	1000

*		物質名	抗ミュータンス菌活性値
5		ウンデシレン酸	1000
		エナント酸	1000
	ラク トン	d-デカラクトン	1000
d-ドデカラクトン		2000	
d-ウンデカラクトン		1000	
10		d-トリデカラクトン	2000
		d-テトラデカラクトン	2000

第 3 表

	物質名	抗ミュータンス菌活性値	№ 1 (部)	№ 2 (部)	№ 3 (部)	№ 4 (部)
合成香料	エチルサリシレート	1000	40	40	40	40
	クレジルアセテート	1000	10	10	10	10
カルボン酸	ミリスチン酸	4000		40		40
	ラウリン酸	2000		20		20
	オレイン酸	1000		10		10
ラク トン	d-ドデカラクトン	2000			20	20
	d-トリデカラクトン	2000			20	20
	d-テトラデカラクトン	2000			20	20
相加平均の抗ミュータンス菌活性値			$\frac{50}{50} \times 1000 (=1000)$	$\frac{120}{80} \times 1000 (=1500)$	$\frac{110}{80} \times 1000 (=1375)$	$\frac{180}{110} \times 1000 (=1636)$
実際の抗ミュータンス菌活性値			3000	4000	4000	5000

つぎに、実施例について説明する。

以下の実施例では混合により優れた相乗効果が得られる第3表の混合物を用いて行つた。

#### 実施例 1

第3表に記載された№1の混合物を対象とし、これのミュータンス菌活性を求めたところ、ミ

ュータンス菌に対する有効生育阻止濃度は1/3000

(抗ミュータンス菌活性3000)であつた。この№1混合物の5%アルコール溶液を濃度10%の蔗糖溶液に1/3000の濃度になるよう添加して口に含んでも違和感および刺激は全く感じられなかつた。

#### 実施例 2

第3表のNo. 2の混合物を対象とし、これのミュータンス菌に対する有効生育阻止濃度を調べたところその有効生育阻止濃度は1/4000（抗ミュータンス菌活性4000）であつた。この混合物の5%アルコール溶液を濃度10%の蔗糖溶液に1/4000の濃度になるよう添加して口に含んでも違和感および刺激は全く感じられなかつた。

#### 実施例 3

第3表のNo. 3の混合物を対象とし、そのミュータンス菌に対する有効生育阻止濃度を求めた。このものの有効生育阻止濃度は1/4000（抗ミュータンス菌活性4000）であつた。この混合物の5%ア

ルコール溶液を濃度10%の蔗糖溶液に1/4000の濃度になるよう添加して口に含んでも違和感および刺激は全く感じられなかつた。

#### 実施例 4

5 第3表のNo. 4の混合物を対象とし、この混合物のミュータンス菌に対する有効生育阻止濃度を求めた。その結果、有効生育阻止濃度は1/5000（抗ミュータンス菌活性5000）であつた。そして、このものの5%アルコール溶液を濃度10%の蔗糖溶液に1/5000の濃度になるよう添加して口に含んでも違和感および刺激は全く感じられなかつた。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**